FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

319

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nicole, Claire ROSENFELD-STRICHARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Pédiatre

Née le 28 Juin 1936, à NEUILLY-sur-SEINE (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

LA MALADIE DE GAUCHER

ETUDE D'UNE FORME FAMILIALE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE
8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI^e^
1965

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1965 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nicole, Claire ROSENFELD-STRICHARD

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Pédiatre

Née le 28 juin 1936 à NEUILLY SUR SEINE (Seine)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

LA MALADIE DE GAUCHER
ETUDE D' UNE FORME FAMILIALE

-:-

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1965

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BINET(L), BULLIARD (H), CADENAT (F), CATHALA (J), CHABROL (E), CHAILLEY-BERT (P), DEBRE (R), FEY (B), GAILLIARD (H), GAUDART D'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE (G), LAVIER(G), LELONG (M), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), MOUQUIN (M), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT (P), PETIT-DUTAILLIS (D), PIEDELIEVRE (R), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L), VERNE (J).

DOYEN ..... M. CORDIER (G)

1er ASSESSEUR ..... M. BARGETON (D)
2e ASSESSEUR ..... M. CASTAIGNE (P)

I - PROFESSEURS

1°-CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	MALMEJAC (J)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Biophysique médicale	BUGNARD (L) DOGNON (A) DJOURNO (A)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P)
Histologie	GIROUD (A)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	DEROBERT (L)
Microbiologie (bactér.et virol.)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	BRUMPT (L)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)

MM.

Pathologie exotique	N...
Pathologie exp. et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl) BRICAIRE (H)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Path. et Thér. générale	DEPARIS (M)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	PARROT (J) BARGETON (D)
Phys. et Path. obstétricale	LEPAGE (F)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Tech. chir. et Chir. exp.	CAUCHOIX (J)
Thérapeutique	CONTE (M)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M)

b) Professeurs à titre personnel

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G)
Biochimie médicale	DESGREZ (P) POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	DEJOURS (P)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L) GOUGEROT (L)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H)

2° - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirurgicale		REDON (H)
Clinique cardiologique		SOULIE (P)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB(J.L
	Cochin	LEGER (L)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Pitié	CORDIER (G)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl)
Clin. de Chir.inf. et orth.		FEVRE (M)
Clin. chir. orth. et traumatol.		MERLE d'AUBIGNE (R)
Clin. de chir. cardio-vasculaire		DUBOST (Ch.)
Clin. de Chir. pleuro-pulmonaire		MATHEY (J)
Clinique endocrinologique		DECOURT (J)
Clinique de Génétique Médicale		LAMY (M)
Clinique gynécologique		HUGUIER (J)

		MM.
Clin. des mal. cut. et syphil.		DEGOS (R)
Clin. des mal. des enfants		TURPIN (R)
Clin. des maladies infectieuses		MOLLARET (P)
Clin. des mal. ment. et de l'encéph.		DELAY (J)
Clin. des maladies métaboliques		HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang		MARCHAL (G)
Clin. des mal. du système nerveux		CASTAIGNE (P)
Cliniques médicales	Broussais	LENEGRE (J)
	Broussais	MILLIEZ (P)
	Sainte-Anne	BOUDIN (G)
	Cochin	BROUET (G)
	Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
	Lariboisière	SEZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clin. d'hydrologie et climatologie		DEBRAY (Ch)
Clin. méd. inf. de pédiatrie sociale		MARIE (J)
Clinique médicale propédeutique		JUSTIN-BESANÇON (L)
Clin. méd.-Soc. du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie		DAVID (M)
Clinique neurologique		GARCIN (R)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clin. obst. et gynécologique		VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	Hôtel-Dieu	RENARD (G)
	Cochin	OFFRET (G)
Clin. oto-rhino-laryngologique		AUBRY (M)
Clin. de péd. et de puériculture		N...
Clinique de pneumo-phtisiologie		BERNARD (E)
Clin. de neuro-psychiatrie infantile		MICHAUX (L)
Clin. de rhumat. méd. et soc.		COSTE (F)
Clinique stomatologique		DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale		ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale		LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M)
Clinique urologique		ABOULKER (P)
Clinique traumatologique		PADOVANI (F)
Séméiologie médicale		DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F)
Séméiologie traumatique et orth.		JUDET (R)
Clinique urologique		COUVELAIRE (R)
Hygiène et clin. de la 1ère enfance		N...

b) Professeurs à titre personnel

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A)
Maladies infectieuses	BASTIN (R)

	MM.
Médecine	AZERAD (E) BOUR (H) LAMBLING (A) LHERMITTE (F) PEQUIGNOT (H) PERRAULT (M) SIGUIER (F) WORMS (R)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B)
Rhumatologie	DELBARRE (F)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGÉS ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C) COUINAUD (C) GILLOT (C) HUREAU (J)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr. s. ch. ABELANET (R) CHOMETTE (G) GOUYGOU (Ch.) pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L) PAILLAS (J)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E) VOURC'H (G)
Bactériologie	BARBIER (P) CHRISTOL (D) DAGUET (G) Le MINOR (L) TOURNIER (P)
Biochimie médicale	BAULIEU (Et) m. conf BOURILLON (R) CARTIER (P) pr. s. ch. CORNILLOT (P) DREYFUS (J. Cl.) GONNARD (P) JEROME (H) KRUH (J) LEGRAND (J. Cl.) NORDMANN (J)

	MM.
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN(P) HARTMANN (L)
Carcinologie	BOIRON (M) DENOIX (P) MATHE (G) SELIGMANN (M)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-syphiligraphie	CIVATTE (J) DUPERRAT (B) HEWITT (J) TOURAINE (R)
Electro-Radiologie	HEITZ (F) M. Conf. LEDOUX-LEBARD(G)
Embryologie	ROUX (Ch)
Hématologie	BESSIS (M) BILSKI-PASQUIER(G) DAUSSET (J) DUHAMEL (G)
Histologie	COUJARD (R) Pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M) RACADOT (J) SCHRAMM (B)
Hydrologie	BESANÇON (F) CORNET (A)
Hygiène	BLANCHER (G) CORRE-HURST(Mme L) ROUSSEL (A) SAPIN-JALOUSTRE(H)
Maladies infectieuses	DUPONT (V) LISSAC (J) RAPIN (M)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B) CROSNIER (J) RICHET (G) SEBAOUN (J)

	MM.
Médecine légale	BOURGUIGNON (A) FOURNIER (E) GUENIOT (M) HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J) CATHALA (H) ESCOUROLLE (R) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J) LEREBOULLET (J) PICHOT (P) TARDIEU (G)
Obstétrique	GRANJON (A) HERVET (E) LE LORIER (G) LEVY (J) LEWIN (D) MUSSET (R) ROBEY (M) SENEZE (J) SUREAU (C) TCHOBROUTSKY(Mme C) THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B) BREGEAT (P) DUBOIS (A) FONTAINE (Mme M) SARAUX (H)
Orthopédie	DUPARC (J) MAURER (P) MEARY (R) POSTEL (M) RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J) PIALOUX (P) SERGENT (H)
Parasitologie	GOLVAN (Y) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J)
	BINET (J.-P.)
	BLONDEAU (Ph)
	CERBONNET (G)
	CHATELIN (C.-L.)
	DAUTRY (P)
	DEMIRLEAU
	DUBOST (Cl)
	FAUREL (J)
	FLABEAU (F)
	GALEY (J.-J.)
	GARBAY (M)
	GARNIER (H)
	GAUDART-D'ALLAINES
	GERMAIN (A)
	LATASTE (J)
	LOYGUE (J)
	MAILLARD (J.-N.)
	MERCADIER (M)
	NATALI (J)
	PELLERIN (D)
	PERROTIN (J)
	PREMONT (M)
	ROBERT (H)
	THOMERET (G)
	VAYSSE (J)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P)
	COTTENOT (Fr)
	LOEPER (J)
	Pr. s. ch.
	MAURICE (J)
	MIKOL (Cl)
	PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J)
	AUQUIER (L)
	AUSSANNAIRE (M)
	BEAUMONT (J.-L.)
	BERNIER (J.-J.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H)
	BUGE (A)
	CANIVET (J)
	CARLOTTI (J)
	CATINAT (J)

	MM.
Pathologie médicale	CHRETIEN (J) CLOAREC (M) COBLENTZ (B) CONTAMIN (F) COURY (C) DEBRAY (J) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J) FRITEL (D) FUNCK-BRENTANO(J-L) GRIVAUX (M) HAZARD (J) HENNEQUET (A) HEMBERT (J) HOUSSET (E) LAGRUE (G) LESOBRE (R) LEVEQUE (B) MACREZ (C) MOREAU (L) NENNA (A) NICK (J) POULET (J) ROYER (P) TCHERDAKOFF (Ph) THIBAULT (Ph) TOURNEUR (R) VILLIAUMEY (J) WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D) ALISON (J) CANLORBE (P) GORIN (R) LAFOURCADE (J) LEPERCQ (G) LESTRADET (H) MALLET (R) MINKOWSKY (A) MOZZICONACCI (P) POLONOVSKI (C) REY (J) RIBIERRE (M) ROSSIER (A) VIALATTE (J) MANDE (R)
Pharmacologie	BOISSIER (J) LECHAT (P)

	MM.
Physiologie	BARRES (G) DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A) LAURENT (D) SCHERRER (J)
Physique médicale	Pr. s. ch. VASSEUR (B) CHANTEUR (J) COURSAGET (J) GREMY (F) M.conf. MILHAUD (G) PAGES (J.-Cl.) PELLERIN (P) ROUCAYROL (J.C) Pr. s. ch. TUBIANA (M) M.conf.
Pneumo-phtisiologie	DECROIX (G) ISRAEL (L) MEYER (A) RENAULT (P) SORS (Ch)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P) DUCHE (D) FLAVIGNY (H)
Radiologie médicale	DUBOST (J) LEFEBVRE (J) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P)
Stomatologie	CAUHEPE (J) CERNEA (P) CHAPUT (Mme A) M. c. agr. CREPY (Cl) FLEURY (R) GRELLET (M)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P) FOUET (P) LABET (R) MARCHE (J)
Urologie	AUVERT (J) MOULONGUET (A) QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	GRASSET (J) MAYER (M) MORIN (P)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P)
Clin. péd. et puériculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
BOLTANSKI (E)
LAUNAY (C)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A)
Conservateurs Melles	DUMAITRE (P) LE NOIR (G) QUIEVREUX (E)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J), FORGET (F) Mlle LAURENT (H), Dr SCHILLER (J)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire de ma Mère

A mon Père,
Le Docteur B. ROSENFELD

A qui je dois tout

Témoignage d'admiration
et de profonde affection

A mon Mari

A mes Grands-Parents

A mes Oncles et Tantes

A mes Beaux-Parents

Avec toute ma tendresse

A tous les Miens

A mes Amis

A notre Maître,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Pédiatrie Sociale et de
Clinique Médicale à la Faculté de
Médecine de Paris
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse et qui
nous a accueillie dans
son Service

En témoignage de notre
sincère et respectueuse
admiration

A Monsieur le Professeur Agrégé B. LEVEQUE

Qui nous a inspiré le
sujet de cette thèse
et guidée de ses
conseils

En témoignage de notre
reconnaissance

A Monsieur le Professeur J. POLONOVSKI

Qui nous a aidée dans la réalisation de ce travail

Avec notre profonde gratitude

A nos Maîtres d'Externat et de Stage :

Monsieur le Professeur M. LAMY

Monsieur le Professeur agrégé A. ROSSIER

Monsieur le Docteur G. SEE

Monsieur le Docteur J. SALET

Monsieur le Professeur M. LELONG

Monsieur le Professeur agrégé P. MORIN

Monsieur le Professeur M. PERRAULT

Monsieur le Docteur R. TRICOT

Monsieur le Docteur J.-P. CALVET

Monsieur le Professeur S. de SEZE

Monsieur le Professeur M. FEVRE

Monsieur le Professeur L. JUSTIN-BESANÇON

A Monsieur le Professeur agrégé A. HENNEQUET

A Monsieur le Docteur J.-Cl. JOB

En témoignage de notre
attachement et de notre
reconnaissance pour
leur enseignement

LA MALADIE DE GAUCHER
ETUDE D' UNE FORME FAMILIALE

-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

La maladie de Gaucher est une sphingolipidose caractérisée par l'accumulation de cérébrosides au niveau des cellules du système réticulo-endothélial.

Nous nous proposons de rapporter l'étude d'une forme familiale, atteignant le frère et la soeur, qu'il nous a été donné d'observer dans le service de Monsieur le Professeur JULIEN MARIE.

Chez l'un des enfants, une biopsie hépatique a été pratiquée, permettant de faire d'une part l'étude histologique, d'autre part le dosage des glucolipides du foie.

Chez les deux enfants, ainsi que chez les parents, un dosage des cérébrosides plasmatiques a été effectué (Professeur J. POLONOVSKI).

A l'occasion de cette étude, nous préciserons nos connaissances sur la maladie, en nous attachant tout particulièrement aux travaux biochimiques récemment effectués, qui nous permettent d'envisager les conceptions pathogéniques actuelles de cette sphingolipidose.

-:-

P L A N

-:-

I - Historique

II - Observations personnelles

III - Etude de la maladie

- . étude clinique
- . étude cytologique
- . étude anatomo-pathologique
- . étude chimique
- . étude génétique

IV - Pathogénie

V - Diagnostic

VI - Traitement

VII - Conclusions

-:-

HISTORIQUE

-:-

. En 1882, GAUCHER décrit dans sa thèse la maladie sous le nom d'"épithélioma primitif de la rate".

. En 1895, COLLIER, en 1896, PICOU et RAMOND publient d'autres cas qu'ils considèrent également comme des néoplasies.

. En 1900, BOVAIRD insiste sur le caractère familial déjà signalé par COLLIER, refuse d'envisager la maladie comme une tumeur et la considère comme une hyperplasie due à une toxine.
Il décrit l'atteinte de la rate, du foie et des ganglions lymphatiques.

. En 1905, BRILL, MANDLEBAUM et LIBMAN décrivent l'atteinte simultanée du squelette.

. En 1906, SCHLAGENHAUFER en fait une affection systématisée des organes hématopoïétiques.

. En 1907, MARCHAND pense qu'il ne s'agit ni d'un cancer, ni d'une simple hyperplasie et invoque un dépôt d'une substance étrangère.

. En 1913, BRILL et MANDLEBAUM proposent le nom de "Maladie de Gaucher", utilisé depuis.

. En 1927, OBERLING et WORINGER décrivent la forme spéciale du nourrisson.

. La conception moderne de l'affection commence en 1924 avec les recherches chimiques d'EPSTEIN qui extrait d'une rate gauchérienne un constituant soluble dans l'alcool chaud et non dans l'éther.

. En 1924-1927-1929, LIEB, en 1930, EPSTEIN et LORENZ identifient cette substance accumulée à la cérasine, cérébroside dans lequel l'hexose est du galactose.

. En 1934, LARDE et AGHION montrent que l'hexose est du glucose.

. De nombreux auteurs se sont attachés à définir la nature du cérébroside en cause, parmi lesquels HALLIDAY (1939); KLENK (1941), J. POLONOVSKI (1942), qui confirment cette notion d'accumulation de glucocérébrosides ; cependant OTTENSTEIN, SMIDT et THANNHAUSER (1948) pensent que les galactocérébrosides peuvent s'accumuler en même temps que les glucocérébrosides dans les organes atteints.

. Les travaux de TUCHMAN, SUNA et CARR, en 1956, CROCKER et LANDING, HILLBORG et SVENNERHOLM, TRAMS et BRADY en 1960, J. POLONOVSKI, en 1964, BRADY, KANFER et SHAPIRO, en 1965, contribuent à une meilleure connaissance chimique de la maladie.

-:-

OBSERVATIONS PERSONNELLES

-:-

Observation 1 :

Daniel G..., né le 28 mars 1960, est hospitalisé dans le service du Professeur Julien MARIE, le 7 décembre 1964, pour une hépato-splénomégalie découverte à l'occasion d'un examen systématique.

La mère, née en 1934, et le père, né en 1924, sont bien portants ; il n'y a rien à signaler dans leur famille respectives ; ils ne sont pas consanguins.

La mère a eu une première grossesse, avec accouchement au 8ème mois, le 23 avril 1958, d'un enfant mort-né. L'autopsie a révélé un gros foie, des malformations cardiaques, une absence de clavicules.

Daniel est le deuxième enfant. Il a une soeur, Françoise, née le 5 décembre 1962.

La quatrième grossesse de la mère n'a duré qu'un mois et demi : avortement spontané, en octobre 1964.

Antécédents personnels de Daniel : il est né à terme (accouchement par forceps), a crié tout de suite et pesait à la naissance 3.600 g. Il a marché à 17 mois, a dit ses premières phrases vers 2 ans, âge à partir duquel il a été propre la nuit.

Il a été vacciné contre la variole, la coque-

luche, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite.

Antécédents pathologiques : "angine de Vincent" à 16 mois, varicelle à 2 ans, rougeole à 4 ans, petites bronchites fréquentes.

En mars 1964, lors d'un examen systématique, le médecin du dispensaire note que Daniel présente une hépatosplénomégalie : deux hémogrammes pratiqués les 6 et 20 mars sont normaux. Aucun traitement n'est alors prescrit.

En mai, l'enfant a une rougeole non compliquée.

A partir du mois d'octobre, il se plaint souvent de douleurs abdominales, à prédominance épigastrique, qui ne paraissent pas très intenses, ne sont pas rythmées par les repas, ni périodiques. Il est pâle lorsqu'il a mal, ne vomit pas, mais a quelquefois des nausées; il n'a jamais de subictère, ses urines sont normales, il a parfois de la diarrhée. En outre, il présente souvent des poussées thermiques à 38°, sans rapport avec les douleurs.

Pendant les deux semaines précédant son entrée à l'hôpital, l'enfant a une légère anorexie et une fatigue inhabituelle, il ne va plus à l'école maternelle, se lève tard le matin, dort l'après-midi ; cependant il joue normalement.

Un nouvel examen est pratiqué au dispensaire, où le médecin retrouve l'hépatosplénomégalie inchangée depuis le mois de mars. Il demande l'hospitalisation de l'enfant qui a lieu le 7 décembre 1964 dans le service du Professeur Julien MARIE.

Examen à l'entrée dans le service : on est en présence d'un garçon âgé de 4 ans et 8 mois, en bon état général, vif, souriant, ne se plaignant d'aucune douleur, pesant 15,800 kg, mesurant 1,04 m. La température est à 37°.

Sur l'abdomen, on note quelques éléments surélevés, achromiques, inférieurs à la taille d'une lentille ; une tache pigmentée, jaunâtre, ovale (2,5 - 1 cm) située sur le flanc droit au niveau duquel existe une discrète circulation collatérale.

L'abdomen est souple ; le foie est augmenté de volume et déborde de 5 cm le rebord costal, il est indolore, de même que la rate qui est palpable sur 3,5 cm sous les fausses côtes, avec une limite supérieure normale. Les fosses lombaires sont libres, les testicules en place, les organes génitaux externes normaux. On palpe de petits ganglions inguinaux bilatéraux. L'examen pulmonaire est normal, la cuti-réaction négative. La tension artérielle est de 11,5-8 cm de mercure. Les bruits du coeur sont bien frappés, mais le rythme est irrégulier, il n'y a pas de souffle. On perçoit le battement des artères fémorales. On ne note pas d'oedème. Les articulations sont souples et indolores. L'examen neurologique ne révèle aucun trouble. Les conjonctives sont normales. La gorge est propre, les amygdales sont grosses, les dents sont en parfait état. Devant cette hépatosplénomégalie, on évoque essentiellement une hypertension portale, une cirrhose, une hémopathie, une maladie métabolique : maladie de Gaucher surtout.

Des examens complémentaires sont pratiqués :

Hémogramme :

. Globules rouges : 4.700.000/mm^3
hémoglobine : 12,5 g = 83 %; valeur globulaire : 0,88.

. Globules blancs : 10.800/mm^3
polynucléaires neutrophiles : 73 %
éosinophiles : 2 %
lymphocytes : 20 %
monocytes : 3 %
plasmocytes : 2 %

. Plaquettes : 350.000/mm^3

Examen cytobactériologique des urines normal. Absence de sels et de pigments biliaires dans les urines.

Bilan hépatique : thymol : 2 unités Vernes, Kunkel : 34 unités Vernes, Hanger : négatif. Cholestérol : 1,75 g/l ; lipides : 4,50 g/l.

La chromatographie des lipides totaux du plasma sur couche mince d'acide silicique montre une hypophospholipidémie portant essentiellement sur les lécithines.

Urée sanguine : 0,20 g/l
Protides totaux : 75 g/l, électrophorèse
Alb.: 55,8 % ; α_1: 4,6 % ; α_2= 9,9 %;
β = 9,8 % ; γ = 19,9 %

Transaminases S G P T : 35 Unités Frankel

La crase sanguine est normale.

Fer sérique : 60 μg p. 100 ml.

Cycle glycémique normal.

L'examen radiocinématographique de l'oesophage ne montre pas de varices oesophagiennes.

Myélogramme (ponction de l'os iliaque)

Granulocytes :		
. Polynucléaires neutrophiles	14 %	
. Métamyélocytes neutrophiles	37 %	
. - éosinophiles	1 %	
. Myélocytes neutrophiles	11 %	72 %
. - éosinophiles	5 %	
. Promyélocytes	3 %	
. Myéloblastes	1 %	
Normoblastes :		
. Erythroblastes basophiles	4 %	
- polychromatophiles	13 %	23 %
- orthochromes	6 %	
Leucocytes hyalins :		
. lymphocytes	5 %	5 %

Présence d'assez nombreuses cellules de 20 à 50 microns de diamètre, à cytoplasme spumeux, vacuolisé et noyau excentré.

Une coloration à l'huile rouge (oil red) est pratiquée : elle est négative, les cellules ne prennent pas l'huile rouge ; par contre, la coloration au PAS est positive.

En conclusion, ces caractères permettent de poser le diagnostic de maladie de Gaucher.

D'autres examens sont pratiqués :

L'examen ophtalmologique est normal.

La mesure du développement mental montre un retard d'un an de l'âge mental par rapport à l'âge réel, ce qui est considéré comme un niveau limite.

Les radiographies pulmonaires sont normales.

Les radiographies du squelette montrent un léger degré d'ostéoporose ; le rapport cortico-diaphysaire du tibia est de 5,5/12.

Le 22 janvier 1965, on pratique une biopsie hépatique.

L'examen histologique (Docteur WATCHI) montre que le foie a conservé son architecture lobulaire ; il existe de façon diffuse une hypertrophie avec état spumeux des cellules de Kuppfer, ce qui permet d'évoquer la transformation gauchérienne de ces cellules. De plus, on note une importante infiltration portale par des cellules d'allure lymphocytaire, quelques polynucléaires et de rares mastocytes.

Le Professeur J. POLONOVSKI pratique un dosage des cérébrosides du plasma et des glucolipides du foie :
taux normal des cérébrosides plasmatiques (voir tableau I); glucolipides : 320 microgrammes de glucose par gramme de foie frais (voir tableau II).

Le ler février 1965, on note que l'hépatosplénomégalie s'est accrue : le foie et la rate débordent respectivement de 6 cm et de 5 cm le rebord costal. Un nouvel hémogramme pratiqué à cette date est normal.

Au total : hépatosplénomégalie découverte au mois de mars 1964, lors d'un examen systématique, chez un enfant âgé de 4 ans, ne présentant aucun trouble. Des douleurs abdominales intermittentes sont apparues au mois d'octobre, ont persisté jusqu'au début du mois de décembre, époque à laquelle l'enfant a été hospitalisé, puis ont disparu.

L'hépatosplénomégalie a motivé des examens complémentaires, parmi lesquels un myélogramme qui a assuré le diagnostic de maladie de Gaucher en montrant les cellules caractéris-

tiques de la maladie. Pendant l'hospitalisation, le foie et la rate ont encore augmenté de volume, témoignant d'une évolution lentement progressive de l'affection.

-:-

Observation 2 :

Françoise G..., soeur de l'enfant dont nous venons de rapporter l'observation, est âgé de 2 ans. Nous décidons de l'examiner systématiquement étant donné le caractère familial bien connu de la maladie de Gaucher.

L'examen clinique décèle un gros foie qui déborde de 3,5 cm le rebord costal ; la rate n'est pas augmentée de volume, le reste de l'examen est normal.

Il existe une hypophospholipidémie plasmatique très importante.

Dans la moelle osseuse (ponction de l'os iliaque), on trouve des cellules de Gaucher caractéristiques, dont la coloration à l'huile rouge est négative et la coloration au PAS positive.

Le taux des cérébrosides plasmatique est normal (voir tableau I).

Au total : la soeur de notre malade âgée de 2 ans est, elle aussi, atteinte de maladie de Gaucher.

°°°

Pour compléter l'étude familiale, nous examinons les parents.

L'examen clinique est normal.

La chromatographie des lipides totaux du plasma pratiquée chez la mère montre une hypophospholipidémie.

Les taux des cérébrosides plasmatiques sont normaux (voir tableau I).

Tableaux communiqués par le Professeur J. POLONOVSKI

TABLEAU I

Glucolipides du sérum ou plasma en μg de glucose par litre

	Daniel G	Françoise G	Autres enfants atteints de maladie de Gaucher			
			N° 1	N° 2	N° 3	N° 4
Cérébromonosides	3	3	2,5	7	4,3	12,2
Cérébrodiosides	3	3,8	1,5	6,3	6,5	2,3
Cérébrotriosides	-	2,6	-	5,1	15	$\geqslant$ 4,7
Aminoglucolipides (minimum 4 oses)	-	2,7	0,4	4	4	$\geqslant$ 4,3

- Enfants n° 2 et n° 4 :-augmentation du taux des cérébromonoglucosides plasmatiques

- taux des cérébrodiosides, - triosides et polyosides normaux.

	Madame G	Monsieur G	Témoins adultes normaux	
Cérébromonosides	3	3,5	3,5	3,5
Cérébrodiosides	4,7	4,5	2,5	3
Cérébrotriosides	-	-	-	-
Aminoglucolipides	-	-	1	7

- Famille G... taux des cérébrodises normaux.

TABLEAU II

Glucolipides du foie en μg de glucose par g de foie frais

Foie Daniel G...	Foie enfant atteint de stéatose hépatique
320	500

Daniel G... : la teneur en glucolipides du foie ne semble pas anormalement élevée (Pr. J. POLONOVSKI).

En résumé :

Nous venons d'étudier une forme familiale de maladie de Gaucher atteignant le frère et la soeur.

Chez les deux enfants, la maladie a été découverte à l'occasion d'un examen systématique qui a révélé une hépatosplénomégalie chez le garçon et une hépatomégalie chez la fille. Dans les deux cas, la présence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse a assuré le diagnostic.

Lors de la sortie du service le 4 février 1965, la maladie est bien tolérée, n'entraînant en particulier ni troubles de compression, ni altérations hématologiques.

-:-

ETUDE DE LA MALADIE

-:-

ETUDE CLINIQUE

La maladie de Gaucher est une maladie rare : 400 cas environ dans la littérature mondiale. Elle se rencontre dans tous les pays, dans toutes les races, dans les deux sexes où elle est d'une égale fréquence. Affection familiale, comme nous venons de le voir, elle se présente cliniquement sous deux formes que nous allons étudier :

. La forme chronique, débute dans la seconde enfance ou à l'âge adulte, mais parfois apparaît très précocement dès le premier âge. Elle évolue le plus souvent sans trouble neurologique.

. La forme aiguë, avec troubles neurologiques est particulière au nourrisson. Son évolution est toujours rapidement mortelle.

-:-

I - FORME CHRONIQUE DE LA MALADIE DE GAUCHER

Son début est très insidieux et il est difficile de dire quand les premiers symptômes sont apparus.

. La splénomégalie est le signe majeur et généralement révèle la maladie. La vitesse de son développement et le volume qu'elle atteint sont proportionnels à la rapidité d'évolution de l'affection. Elle peut rester modérée, mais le plus souvent atteint un volume considérable, descendant dans la fosse iliaque gauche. Sa consistance est ferme, elle est régulière avec une encoche bien marquée, lisse, mobile et indolore. Elle peut cependant devenir douloureuse à l'occasion d'une torsion de son pédicule, d'un accroissement brusque ou de petits infarctus.

. L'hépatomégalie, classiquement moins importante, est notée dans la plupart des observations ; moins constamment perçue au début de la maladie, elle peut n'apparaître qu'au cours d'une évolution prolongée. Le foie est lisse, régulier, ferme. Les épreuves fonctionnelles sont habituellement normales. A la période terminale, on peut observer ascite et circulation collatérale, évoquant cirrhose ou compression. La cirrhose gauchérienne participe à l'évolution plus ou moins rapide vers la cachexie.

. Les adénopathies sont très rares dans les territoires ganglionnaires périphériques ; parfois, cependant, on palpe de petits ganglions fermes, indolores, sans siège électif.

. Les signes osseux sont anciennement connus. BRILL, MANDLEBAUM et LIBMAN (1905) signalent,

les premiers, l'existence de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse. PICK, en 1927, isole la forme osseuse de la maladie. Depuis, de nombreux auteurs, parmi lesquels BACH et SERINGE, en 1961, ont étudié les manifestations osseuses. Les signes cliniques sont beaucoup plus rares que les signes radiologiques. L'attention peut être attirée par :

. des douleurs osseuses ou articulaires,

. des poussées fluxionnaires articulaires, avec gonflement et chaleur locale, simulant une athrite, ou localisées à un membre, simulant une ostéomyélite aiguë d'autant qu' elles s'accompagnent de fièvre et de signes biologiques inflammatoires,

. une fracture pathologique survenant pour un traumatisme minime, mais consolidant dans des délais normaux,

. une cyphose non tuberculeuse d'évolution rapide.

Le plus souvent, les signes osseux sont découverts par l'étude radiologique systématique du squelette.

Il s'agit essentiellement d'une décalcification diffuse avec atrophie de la corticale. Le tissu spongieux prend un aspect réticulé, ou trabéculospongieux à mailles grossières. En certaines zones, l'os a un aspect vermoulu, ou même kystique avec soufflure de la corticale. A ces lésions ostéolytiques, les premières en date, s'ajoutent des lesions condensantes, la juxtaposition de plages claires et de plages de densité augmentée donnant à l'os une apparence pommelée. Dans quelques observations sont signalées sur le fémur ou le tibia des stries scalariformes. Le périoste est habituellement intact ; parfois cependant existe un

décollement périosté. Les fractures ne sont pas exceptionnelles, le siège le plus fréquent est le col du fémur, mais aussi les côtes, le sternum, et surtout les vertèbres; le trait de fracture est habituellement situé dans une zone envahie, mais parfois en tissu apparemment sain.

Les modifidations osseuses atteignent le fémur avec prédilection : le gonflement de la partie sus-condylienne est le signe le plus fréquemment retrouvé ; au maximum, la déformation rappelle l' aspect d'un flacon d'Erlenmeyer. Les modifications de la tête fémorale réalisent le tableau typique d'une ostéochondrite de la hanche. Le col fémoral est également souvent modifié.

Tous les os peuvent être atteints, y compris les os de la main au niveau desquels une ostéite cystoïde métacarpo-phalangienne a été signalée. Les vertèbres présentent des lésions relativement fréquentes, qui prédominent sur quelques corps vertébraux qui sont déformés, biconcaves, aplatis et réduits à la moitié ou au tiers de leur hauteur normale ; toutefois, on note l'intégrité du disque intervertébral.

On a signalé l'atteinte du bassin, des maxillaires, très exceptionnellement celle du crâne.

. Les signes cutanéo-muqueux consistent en :

1/ Une pigmentation faite de taches brunâtres, siégeant surtout au niveau des régions découvertes : face, cou et mains, et rappelant le chloasma des femmes enceintes ; elle peut s' étendre aux membres inférieurs, aux aisselles, à l'abdomen, aux plis de l'aine, être généralisée (VAN BOGAERT). Une atteinte de la mu-

queuse buccale a été signalée.

Cette pigmentation est due à un dépôt de mélanine. Exceptionnelle avant l'âge de dix ans, elle serait présente dans 50 à 75 p. cent des formes prolongées.

2/ Un épaississsment des conjonctives, à leur partie interne, de couleur brunâtre.

. Les signes pulmonaires sont rares chez le grand enfant et l'adulte. Il s'agit de manifestations broncho-pulmonaires subaiguës avec fièvre, toux, dyspnée ; à l'examen clinique, les signes sont généralement discrets. L'atteinte pulmonaire peut n'être révélée qu'à l'examen radiologique qui peut montrer des foyers broncho-pneumoniques ou une infiltration miliaire; ces lésions sont provoquées par l'envahissement des alvéoles par les cellules de Gaucher. Celles-ci ont pu être retrouvées dans l'expectoration.

. Les signes hématologiques n'apparaissent parfois qu'après un certain temps d'évolution ; leur fréquence est diversement appréciée selon les auteurs. On peut noter une anémie, une leucopénie avec granulopénie, surtout une thrombopénie qui, lorsqu'elle est intense, est responsable d'un syndrome hémorragique.

. Les signes neurologiques sont exceptionnels dans cette forme.

MERAB, TALEB, NASSR et HAKIME (1963) rapportant l'observation d'une fillette de 8 ans atteinte de maladie de Gaucher, avec syndrome extra-pyramidal et arriération mentale, font une revue de la littérature : ils n'ont pu trouver que huit cas de forme chronique de la maladie avec signes neurologiques publiés jusqu'en 1962 dans toute la littérature mondiale ; cinq seulement présentaient des signes

extra-pyramidaux.

HERRLIN et HILLBORG, en 1962, font l'étude de six autres cas. Les malades âgés de 6 à 20 ans, chez qui les symptômes cliniques se sont développés entre les âges de 6 mois et d'un an et ont évolué de façon chronique peuvent être considérés comme des exemples de forme juvénile ou chronique de la maladie.

Tous ont développé des signes neurologiques qui consistent en :

. un retard mental dans 5 cas,
. des troubles du comportement dans 2 cas,
. une rigidité généralisée et des mouvements saccadés dans 5 cas,
. des crises d'épilepsie dans 3 cas,
. un électroencéphalogramme perturbé dans tous les cas.

- L'évolution de la maladie est très lente.

Pendant plusieurs années l'état général reste satisfaisant et compatible avec une vie normale. Puis il s'altère, des troubles de compression peuvent survenir : douleurs abdominales, oedèmes, troubles intestinaux et vésicaux, ainsi que des hémorragies, faisant discuter la splénectomie.

Le malade succombe cachectique ou victime d'une infection intercurrente. Les accidents de rupture splénique sont tout à fait exceptionnels.

La durée moyenne de la maladie est de 5 à 10 ans, elle dépasse parfois 20 ans, le maximum connu est de 36 ans.

-:-

II - FORME AIGUE

Particulière au nourrisson, cette forme a été décrite par OBERLING et WORINGER, en 1927.

Les enfants paraissent normaux à la naissance. L'affection se développe en général dans les six premiers mois de la vie.

Le nourrisson présente un amaigrissement, parfois de la fièvre, des troubles respiratoires. On constate un arrêt de la croissance staturale. Tandis que se constitue une hépato-splénomégalie qui deviendra rapidement énorme, l'abdomen volumineux contrastant avec l'amaigrissement général, les troubles neurologiques sont au premier plan :

. troubles du comportement : inertie, indifférence affective ; accès de somnolence, puis torpeur comateuse, le nourrisson ne réagissant plus à aucune excitation ;

. troubles moteurs avec, au début, attitude anormale de la tête qui se met en déflexion, puis attitude en opisthotonos qui, au cours de l'évolution, s'accentue et devient permanente.

Un strabisme convergent apparaît. Des paroxysmes de rigidité avec laryngospasme sont fréquents, de même que des crises de dysphagie.

L'état général s'altère de plus en plus. La mort survient généralement en 6 à 8 mois par cachexie extrême, parfois plus rapidement, au

cours d'une crise d'apnée ou d'une infection intercurrente, en particulier broncho-pneumonie.

Tous ces enfants meurent avant l'âge de deux ans.

-:-

ETUDE CYTOLOGIQUE

-:-

Qu'il s'agisse de la forme chronique ou de la forme aiguë de la maladie, le diagnostic ne peut être assuré que par la découverte des cellules de Gaucher.

Exceptionnellement présentes dans le sang périphérique , elles sont décelées par la ponction de la moelle osseuse (myélogramme inconstamment positif) et surtout par la ponction splénique.

La cellule de Gaucher :

C'est une cellule volumineuse, de 20 à 80 microns de diamètre.

Sa forme générale est arrondie, ovalaire ou polygonale. Le cytoplasme présente un exoplasme, situé à la périphérie, constitué par une mince lame protoplasmique, souvent mal visible et déchiquetée, hyaline. L'endoplasme,central, très abondant et bien visible a une structure fibrillaire très caractéristique, due à l'accumulation de cérébrosides. Parfois, le cytoplasme est finement vacuolaire, spumeux.

La cellule possède un ou plusieurs noyaux. Ceux-ci sont proportionnellement petits, souvent excentriques. Dans les cellules jeunes, la structure est celle du noyau d'une cellule réticulaire ; dans les cellules plus évoluées, le nucléole disparaît, le réseau chromatinien devient de plus en plus dense, aboutissant à la pycnose nucléaire.

L'étude au microscope électronique, pratiquée par SALOMON et CAROLI (étude d'un fragment de tissu hépatique prélevé par ponction-biopsie) montre les différents éléments de la cellule de Gaucher.

Le cytoplasme est encombré par des bandes claires intéressées par la coupe suivant toutes les incidences, ce qui traduit une disposition spatiale enchevêtrée dans toutes les directions. Elles correspondent aux fibrilles cytoplasmiques. Ces bandes sont séparées les unes des autres par des zones étroites et découpées de hyaloplasme et sont limitées par une membrane simple lisse. Elles contiennent des éléments d'apparence tubulaire, grossièrement parallèles à l'axe de la bande, d'une largeur de 250-500 Angströms, qui, selon les bandes, sont tassés les uns contre les autres, ou plus espacés et séparés par des zones optiquement vides. Ces tubules sont remplis d'une substance faiblement osmiophile.

Les mitochondries peu nombreuses, alignées dans les zones de cytoplasme séparant les bandes claires, paraissent toutes altérées ; leur diamètre approximatif est de 0,5 micron. La membrane mitochondriale double présente des solutions de continuité, les crêtes sont rares et sinueuses, la matrice mitochondriale est granuleuse et non homogène avec des plages claires.

Le reticulum lisse paraît développé avec, dans certaines régions, des citernes alignées parallèlement qui voisinent avec des vacuoles contenant une substance très peu dense, cotonneuse, sans structure nette.

Il n'a pas été identifié d'ergastoplasme, ni d'appareil de Golgi.

Les noyaux excentriques, de forme ovalaire allongée (7-9 microns de long) ont des contours festonnés. La chromatine est régulièrement répartie, le nucléoplasme est finement granuleux, avec un nucléole central bien dessiné.

Cette étude confirme en partie la description faite par de MARSCH et KAUTZ ; toutefois la morphologie des cellules de Gaucher hépatiques présente quelques différences avec celle des cellules d'origine médullaire décrite par ces auteurs :

dans le foie, les noyaux ne présentent pas de taches denses de chromatine périphérique, et ne sont pas arrondis, les mitochondries sont plus volumineuses et de structure plus altérée, le matériel tubulaire observé dans les bandes claires a un diamètre plus grand : 250-500 Angströms (130 Å dans l'observation de de MARSCH et KAUTZ).

La cellule de Gaucher ne prend pas les colorants habituels des graisses. Elle est PAS positive. Les colorations spécifiques peuvent montrer la présence de fer dans la cellule dont il faut souligner le caractère parfois macrophagique, sous la forme d'érythrophagocytose.

Son origine est réticulo-histiocytaire.

-:-

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

-:-

La rate est en général très hypertrophiée, sa forme est habituellement conservée, sa consistance est ferme.

L'histologie est caractéristique : on voit dans la pulpe splénique des nids arrondis ou ovalaires formés par les cellules de Gaucher. A côté de ces cas typiques, il existe des rates où la sclérose pulpaire est intense et paraît à première vue constituer toute la maladie. Un examen attentif permet cependant d'observer des nids de cellules de Gaucher beaucoup moins importants, formés seulement de 3 ou 4 éléments.

Parfois, c'est à partir de l'endothélium sinusal que l'on voit se développer progressivement la cellule de Gaucher, ce qui confirme son origine réticulo-histiocytaire.

Le foie est en règle moins hypertrophié que la rate.

L'examen histologique montre également des cellules de Gaucher. Pour CAZAL, elles apparaissent d'abord dans les régions périphériques des lobules et proviennent de la transformation sur place des cellules de Kupffer ; à leur contact se développe un tissu scléreux dense. Progressivement la gauchérisation et la sclérose se propagent vers le centre du lobule en suivant les sinusoïdes ; les cellules parenchymateuses, séparant deux sinusoïdes envahis, s'atrophient et disparaissent

partiellement.

Cette évolution exige un temps très long, la cirrhose gauchérienne ne se trouve réalisée que dans les formes prolongées de la maladie.

SALOMON et CAROLI ont étudié au microscope électronique les hépatocytes ; ceux-ci sont tous modifiés.

Le cytoplasme présente une micro-vacuolisation diffuse ; certaines de ces vésicules paraissent correspondre à des citernes ergastoplasmiques gonflées, comme cela se voit dans des cellules en période d'activité sécrétoire.

Il existe quelques inclusions pigmentaires et des corps denses péribiliaires au voisinage du pôle biliaire ; des microcorpuscules sont dispersés en grand nombre dans tout le cytoplasme. Les mitochondries ont une abondance normale, avec une double membrane bien visible, des crêtes courtes et rares. Dans quelques hépatocytes, les mitochrondries sont très gonflées, dépourvues de crêtes, la matrice a disparu et est remplacée par un matériel clair, hétérogène, dans lequel on distingue des tubules analogues à ceux observés dans les bandes claires des cellules de Gaucher ; ce qui conduit les auteurs à penser que la métaplasie gauchérienne n'est peut-être pas exclusive du système réticulo-endothélial, et pourrait s'observer aux dépens de certains hépatocytes.

Les ganglions lymphatiques, bien que leur atteinte ne se manifeste que rarement cliniquement, peuvent contenir un plus ou moins grand nombre de cellules de Gaucher.

Moelle osseuse et squelette: Dans les formes étendues, la totalité de la cavité médullaire des os longs est soit le siège d'une infiltration diffuse sous forme de traînées jaunâtres ou grisâtres, soit occupée par des noyaux de taille variable pouvant atteindre le volume d'une noix, de consistance molle ou ferme. De telles lésions infiltrantes et nodulaires occupent également le tissu spongieux des os longs et les os courts. La corticale est amincie. Souvent existe une soufflure de l'os, surtout nette à la partie basse des fémurs, au tiers supérieur des tibias ; il peut en résulter des fractures. Sur les vertèbres l'effondrement osseux peut entraîner une gibbosité et au maximum l'effondrement de la vertèbre.

Histologiquement, infiltration et nodules sont constitués essentiellement par l'accumulation de cellules de Gaucher. Dans les nodules, les cellules sont habituellement allongées en fuseau et groupées en faisceaux plus ou moins entremêlés. Des phénomènes de nécrose, d'extravasion sanguine, une transformation fibreuse s'y ajoutent.

Dans la forme aiguë et dans certains cas de forme chronique de la maladie, l'infiltration gauchérienne atteint les poumons : cloisons interalvéolaires et alvéoles.

Dans la forme aiguë, on peut également noter l'infiltration au niveau des reins, du thymus, des glandes surrénales et du tissu lymphoïde de l'intestin.

Système nerveux : on n'a jamais retrouvé de lésions en dehors des formes neurologiques de la maladie.

Dans la forme aiguë, il existe des lésions dégénératives neuroganglionnaires non spécifiques, extrêmement étendues et diffuses allant jusqu'à la neuronophagie. Il est important de souligner que l'on ne retrouve pas les cellules de Gaucher dans le cerveau, sauf exception. Ainsi DEBRE, BERTRAND, GRUMBACH et BARGETON qui ont fait l'étude du système nerveux chez un nourrisson, ont noté en certains endroits des lésions très spéciales de périvascularite, constituées par des lymphocytes, quelques polynucléaires et d'une manière plus inconstante par des cellules de Gaucher typiques, celles-ci restant strictement localisées dans l'adventice vasculaire où elles ont probablement pris naissance à partir des cellules réticulo-endothéliales ; le parenchyme nerveux lui-même en est complètement dépourvu. Ces auteurs ont observé les périvascularites à cellules de Gaucher un peu partout dans les centres nerveux, surtout dans l'axe blanc des circonvolutions, dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral.

Il peut exister une surcharge neuronale lipidique. Pour NORMAN, la dégénérescence et l'accumulation sont des aspects du même trouble métabolique, les cellules nerveuses montrent une accumulation lipidique seulement quand la lésion est subaiguë ou chronique et qu'un temps suffisant s'est écoulé pour qu'elle puisse avoir lieu.

-:-

ETUDE CHIMIQUE

-:-

En 1924, EPSTEIN extrait d'une rate gauchérienne un constituant anormal soluble dans l'alcool chaud et non dans l'éther.

LIEB isole ce constituant, en fait l'étude complète et conclut qu'il s'agit de cérasine, cérébroside existant normalement dans le cerveau.

En effet, l'accumulation de cérébrosides caractérise la maladie de Gaucher. Ce sont les plus anciennement connus des glycolipides; ils font partie du groupe des sphingolipides.

Ceux-ci sont faits d'une partie lipophile qui leur est commune, la céramide, constituée par l'union d'un acide gras à la sphingosine, par une liaison amide, et d'une partie hydrophile différente dans chaque type.

Dans les cérébrosides de rates gauchériennes, l'acide gras est un mélange d'acide lignocérique (C_{24}) et d'acide béhénique (C_{22}). La sphingosine est unie à un hexose dont la nature a fait l'objet de nobmreuses discussions.

- Pour LIEB, EPSTEIN et LORENZ, il s'agissait de galactose, comme dans la cérasine du cerveau normal.

- LARDE et AGHION (1934) montrent que l'hexose est du glucose, ce qui est confirmé par HALLIDAY (1939), KLENK (1941), J. POLONOVSKI (1942).

- Cependant OTTENSTEIN, SCHMIDT et THANNHAUSER (1948) décèlent une accumulation de glucocérébrosides et galacto-cérébrosides, fait retrouvé plus récemment par d'autres auteurs, dont MALONEY et CUMINGS (1960).

Ceux-ci ont fait l'analyse chimique de la rate et du cerveau de leur malade (un des rares cas de forme chronique de la maladie avec troubles neurologiques).

Ils ont constaté dans le cerveau un excès de cérébrosides de composition différente de celle des cérébrosides de la rate, la teneur en sucre étant respectivement de 63 p. 100 de glucose et 37 p. 100 de galactose dans le cortex (dans le cortex normal, il n'y a que des galactocérébrosides), et de 82 p. 100 de glucose et 18 p. 100 de galactose dans la rate.

- J. POLONOVSKI (1964) constate dans les quatre rates qu'il a étudiées personnellement une accumulation très importante de cérébromonoglucosides à acide lignocérique et béhénique. Il signale qu'on peut encore déceler dans la rate des malades, de petites quantités de cérébrodiosides et cérébropolyosides.

En conclusion : la surcharge splénique en glucocérébrosides, en moyenne 8 à 10 p. 100 du poids sec au lieu de 0,3 p. 100 dans la rate normale, est le fondement chimique de la maladie.

- Examens sanguins

- En 1956, TUCHMAN, SUNA et CARR, étudiant 8 cas de maladie de Gaucher, constatent l'augmentation de la phosphatase acide du sérum dans tous les cas.

- En 1959, TUCHMAN, GOLDSTEIN et CLYMAN montrent que cette phosphatase acide est différente de celle du cancer de la prostate : la phosphatase acide du sérum est augmentée dans la maladie de Gaucher quand le phényl-phosphate disodique est utilisé comme substrat. Elle n'est pas inhibée par le L-tartrate ou le sulfate de cuivre, et est seulement légèrement inhibée par le formaldéhyde.

- En 1960, HILLBORG et SVENNERHOHM font l'analyse des cérébrosides du sang de six malades antérieurement splénectomisés : : le taux plasmatique est nettement augmenté dans tous les cas.
Les mêmes dosages effectués chez des témoins splénectomisés pour d'autres causes ont éliminé l'influence éventuelle de la splénectomie.

- J. POLONOVSKI retrouve une augmentation dans deux cas sur six (tableau I).

- Histochimie

Au niveau des cellules de Gaucher,

- CROCKER et LANDING (1960) décèlent une forte activité phosphatasique acide, qui avait déjà été notée par FARBER.

- BIANCHEDI et VIGNOLO (1962) signalent pour la première fois la richesse particulière en radicaux SH des cellules gauchériennes.

Ils trouvent en outre à leur niveau : une pauvreté en cholinestérase, une absence quasi totale d'activité lipasique, une absence quasi totale de phosphatase alcaline, une activité phosphatasique acide très importante.

-:-

ETUDE GENETIQUE

-:-

Le caractère familial de l'affection a été reconnu dès 1895 par COLLIER et 1900 par BOVAIRD.

GROEN, en 1948, relève quatre vingt neuf cas appartenant à trente et une familles, et étudie l'hérédité de la maladie.

Il n'y a pas de sexe préférentiel.

Dans la quasi-totalité des cas, la maladie n'est retrouvée que dans une seule génération, chez des frères ou cousins nés de parents apparemment sains. Il en est ainsi dans la forme familiale que nous avons décrite.

CRONE et BERGIN (1958) ont décrit la maladie chez des soeurs jumelles.

La consanguinité parentale est notée dans l'observation de HERNDON et BENDER (1950), qui concerne cinq enfants noirs appartenant à des fratries différentes mais cousins entre eux et de parents consanguins.

Pour HSIA, au moins deux autres cas ont été notés chez des descendants de sujets consanguins.

Dans quelques observations, la maladie est notée dans deux générations successives. Nous ne parlerons pas des observations où la maladie est probable dans deux générations, mais de celles où elle a été diagnostiquée de façon formelle par la présence de cellules de Gaucher. Ainsi FARBER (1948) décrit la maladie chez deux soeurs, la mère et une tante maternelle ; HSIA (1959) rapporte deux cas chez le père et le fils.

Par ailleurs, certains parents apparemment normaux, sont porteurs dans leur moelle osseuse, de cellules anormales ressemblant à des cellules de Gaucher, décelables par le myélogramme. Ainsi dans les observations de :

- GROEN et GARRER (1948) : deux soeurs atteintes de maladie de Gaucher, le père a dans sa moelle osseuse les cellules ;

- STRANSKY et DAUIS-LAWAS (1949) ; deux frères atteints, les cellules sont présentes dans la moelle osseuse de la mère ;

- STRANSKY et CONCHU (1951) : une fille atteinte, cellules dans la moelle osseuse du père

On peut ainsi conclure qu'il s'agit d'une affection héréditaire. Toutefois, peu de descendants de sujets atteints de maladie de Gaucher sont connus. Beaucoup d'entre eux meurent avant l'âge de la reproduction, d'autres n'ont pas d'enfant ; de plus, les cas d'avortement ou de mise au monde d'un enfant mort-né semblent être inhabituellement elévés (GROEN).

Pour GROEN, la maladie est due à la transmission dominante d'un gène acquis par mutation, la gravité allant croissant à chaque génération.

Pour HERNDON et BENDER, elle est due à l'action d'un gène autosomique récessif.

On peut considérer avec HSIA, qu'il existe trois groupes génétiques distincts :

- dans quelques familles, la maladie est transmise par un gène autosomique dominant,

- dans la majorité des familles, par un gène autosomique récessif,

- la forme avec troubles neurologiques constitue une entité génétique particulière qui est transmise par un gène autosomique récessif.

-:-

PATHOGENIE

-:-

La surcharge anormale du système réticulo-endothélial en glucocérébrosides est considérée comme le fait majeur de la maladie.

Deux théories s'opposent :

- Pour PICK, il s'agit d'un trouble général du métabolisme des lipides, entraînant un excès de cérébrosides qui sont secondairement accumulés dans les cellules réticulaires.

L'augmentation des cérébrosides plasmatiques, décélée par HILLBORG et SVENNERHOLM, soutient cette hypothèse. Ces auteurs pensent que probablement les glucocérébrosides sont formés dans tous les organes, mais ne sont pas métabolisés dans les cellules où ils sont formés ; ils sont déchargés dans l'espace intercellulaire et le sang, puis déposés et accumulés dans les cellules réticulaires.

- Pour THANNHAUSER, il s'agit d'un trouble du métabolisme intracellulaire des cellules réticulaires dans lesquelles sont formés et accumulés les cérébrosides.

Les cas où les cérébrosides plasmatiques ont un taux normal, et il en est ainsi chez nos deux enfants, plaident en faveur de cette théorie. On explique alors les cas où ces cérébrosides sont augmentés, comme étant un fait secondaire à l'accumulation réticulaire excessive.

. Pour THANNHAUSER, il y aurait une rupture d'équilibre de la réaction réversible :

lignocéryl-sphingosine + glucose ou galactose $\rightleftharpoons$ cérébrosides

par suite d'une perturbation enzymatique, conduisant à l'accumulation de cérébrosides.

Un tel schéma n'explique pas pourquoi les cérébrosides accumulés sont principalement, ou uniquement des glucocérébrosides.

. Ce que nous savons actuellement du métabolisme des cérébromonoglucosides permet d'envisager la pathogénie.

Biosynthèse :

Sphingosine + U D P glucose
↓
glucosyl-sphingosine + lignocéryl CoA
↓
cérébromonoglucoside

En étudiant l'incorporation de glucose 14 C dans les cérébrosides de rates de Gaucher et de rates non gauchériennes, TRAMS et BRADY (1960) n'ont observé aucune différence dans la vitesse de biosynthèse des cérébrosides.

J. POLONVSKI a également étudié l'incorporation de glucose 14 C et confirmé ce résultat.

Ainsi il semble que le trouble ne porte pas sur la biosynthèse des cérébrosides.

Dégradation :

Cérébromonoglucoside

↓

glucose + lignocéryl-sphingosine

BRADY (1965) montre que l'enzyme actif sur les glucocérébrosides n'hydrolyse pas les galacto érébrosides. Il y a donc deux enzymes différents pour la dégradation des cérébrosides.

BRADY pense que l'absence ou l'insuffisance de l'enzyme permettant la dégradation des glucocérébrosides pourrait expliquer l'accumulation de ceux-ci dans la maladie de Gaucher.

Après cette étude toute récente, il semble que le trouble porte sur la dégradation des glucocérébrosides.

. Signalons que l'hypothèse pathogénique soulevée par CROCKER et LANDING est tout autre : pour ces auteurs, l'anomalie de la phosphatase acide serait signficative, et peut-être même primitive dans la pathogénie.

-:-

DIAGNOSTIC

-:-

Diagnostic positif

Les données cliniques ne peuvent fournir qu'une orientation, le signe fondamental étant la splénomégalie, associée à des signes neurologiques chez le nourrisson.

La présence de la maladie dans la fratrie est également un élément très important.

C'est la constatation, sur les frottis de moelle osseuse ou de rate, des cellules de Gaucher qui permet le diagnostic.

Diagnostic différentiel

Il n'est pas possible d'envisager ici tous les diagnostics que l'on peut être amené à discuter devant chacun des signes de la maladie de Gaucher.

En fait, le diagnostic se pose essentiellement avec la maladie de Niemann-Pick, surtout chez le nourrisson. Dans cette sphingolipidose due à l'accumulation de sphingomyéline, l'hépatomégalie est plus précoce, les adénopathies sont plus fréquentes, sur-

tout le malade présente un facies "batracoïde" évocateur, et au fond d'oeil une tache rouge cerise au niveau de la macula.

Le diagnostic différentiel entre la cellule de Gaucher et la cellule de Niemann-Pick est généralement assez facile. Cette dernière a un cytoplasme non pas lamellaire, mais spumeux, bourré de vacuoles juxtaposées dont le contenu lipidique a disparu après fixation et coloration, ne laissant subsister que leurs fines parois ; elle contient habituellement un seul noyau, rarement deux, de taille plus grande que celle du noyau gauchérien, et moins pycnotique que celui-ci. Sur le plan cytochimique, la P.A.S. négativité de la cellule de Niemann-Pick s'oppose à la P.A.S. positivité de la cellule de Gaucher.

-:-

TRAITEMENT

-:-

Il n'y a pas de traitement spécifique de la maladie de Gaucher.

Les différents traitements médicaux essayés, la radiothérapie splénique, n'ont donné aucun résultat.

En fait, la seule thérapeutique est la splénectomie. Pratiquée dans un but palliatif, elle a deux indications :

- les troubles de compression dus au volume considérable de la rate,

- les altérations hématologiques rapportées à un "hypersplénisme" : anémie, leucopénie, thrombopénie surtout, étant donné les risques hémorragiques.

Les résultats immédiats sont généralement bons : disparition des troubles de compression, permettant la reprise provisoire d'un mode de vie normal , correction des signes hématologiques.

Toutefois, l'intervention n'est pas sans danger et l'on connaît des cas de mort post-opératoire, surtout chez le jeune enfant où le risque opératoire est plus grand, et chez qui la splénectomie accroît la sensibilité aux infections.

L'évolution à distance ne semble pas modifiée, les signes continuant à progresser au niveau du foie, des os, des poumons et du système nerveux. Certains auteurs, dont HERRLIN et HILLBORG, se sont même demandés si la splénectomie, supprimant un grand réservoir de tissu réticulo-endothélial, n'accélérait pas la surcharge de celui-ci dans les autres organes.

-:-

CONCLUSIONS

-:-

- Nous avons étudié deux cas de maladie de Gaucher dans une fratrie où le frère et la soeur sont atteints.

- L'affection a été décelée à l'occasion d'un examen systématique, chez des enfants en bon état général.

- La symptomatologie est très pauvre chez la fille qui présente une hépatomégalie isolée, tandis que chez le garçon on note une hépato-splénomégalie, une discrète circulation collatérale, de petits ganglions inguinaux et un léger degré d'ostéoporose.

- Dans les deux cas, le diagnostic a été assuré par la découverte de cellules de Gaucher dans la moelle osseuse.

- Nous avons pratiqué une biopsie hépatique chez le garçon. Elle a montré une modification des cellules de Kupffer, en voie de transformation gauchérienne, ce qui confirme l'origine réticulaire des cellules de Gaucher.

- Les dosages des cérébrosides plasmatiques ont montré des taux normaux, ce qui plaide en

faveur de la théorie pathogénique de THANN-HAUSER, qui situe le trouble enzymatique primitif au niveau des cellules du système réticulo-endothélial.

-:-

Vu :
Le Président :
Signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
Signé : G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : Jean ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

AGHION H.
La maladie de Gaucher dans l'enfance. Thèse Paris, 1934.

BACH C. et SERINGE P.
Les manifestations osseuses de la maladie de Gaucher. A propos d'une observation.
Sem. Hôp. Paris. Ann. Péd. 1961, 37, 58/10 : 2781/p. 441 - 2788/p. 448.

BIANCHEDI S. et VIGNOLO L.
La malattia di Gaucher nella prima infanzia. Contributo clinico ed istochimico enzimologico.
Minerva Pediat. 1962, 14, 48 : 1349-1356.

BOVAIRD D.
Primary splenomegaly - endothelial hyperplasia of the spleen- two cases in children-autopsy and morphological examination in one.
Am. J. Med. Sc. 1900, 120 : 377-402.

BRADY R.O., KANFER J. et SHAPIRO D.
The metabolism of glucocerebrosides.
J. Biol. Chem. 1965, 240, 1 : 39-43.

BRILL N.E., MANDLEBAUM F.S. et LIBMAN E.
Primary splenomegaly - Gaucher type.
Am. J. Med. Sc. 1905, 129 : 491-504.

BRILL N.E., MANDLEBAUM F.S.
Large-cell splenomegaly (Gaucher's disease) : a clinical and pathological study.
Am. J. Med. Sc. 1913, 146 : 863-883.

CAZAL P., EMBERGER J.M.
Splénomégalies lipidiques. Maladies de Gaucher et de Niemann-Pick.
Encyclopédie médico-chirurgicale, Sang, 1962, 13046 A 10.

COLLIER W.
A case of enlarged spleen in a child aged six.
Trans. Path. Soc. London. 1895, 46 : 148-150.

CROCKER A.C. et LANDING B.H.
Phosphatase studies in Gaucher's disease.
Métabol. Clin. Exp. 1960, 9, 4 : 341-362.

CRONE R.I. et BERGIN J.J.
Gaucher's disease in identical twins.
Ann. Intern. Med. 1958, 49, 4 : 941-954.

DEBRE R., BERTRAND I., GRUMBACH R. et BARGETON E.
Maladie de Gaucher du nourrisson.
Arch. Franç. Péd. 1951, 8, 1 : 38-42.

EPSTEIN E.
Beitrag zur Chemie der Gaucherschen Krankheit.

Biochem. Z. 1924, 145 : 398-414.

EPSTEIN E. et LORENZ K.
Die phosphatidzellverfettung der Milz bei Niemann-Pickscher Krankheit verglichen mit der lipoidchemie des Morbus Gaucher und der Schüller-Christianschen Krankheit.
Z. physiol. Chem. 1930, 192 : 145-170.

FARBER S.
The spleen and reticulo-endothelial system. In Grulee C.G. et Eley R.C. The Child in health and disease.
Baltimore - The Williams & Wilkings company. 1948 : 499-500.

GAUCHER Ph. Ch. E.
De l'épithélioma primitif de la rate.
Thèse Paris, 1882.

GROEN J. et GARRER A.H.
Adult Gaucher's disease, with special reference to the variations in its clinical course and the value of sternal puncture as an aid to its diagnosis.
Blood. 1948, 3 : 1221-1237.

GROEN J.
The hereditary mechanism of Gaucher's disease.
Blood. 1948, 3 : 1238-1249.

HALLIDAY N., DEUEL H.J., TRAGERMAN L.J. et WARD W.E.
On the isolation of a glucose - containing cerebroside from spleen in a case of Gaucher's disease.
J. Biol. Chem. 1940, 132 : 171-180.

HERNDON C.N. et BENDER J.R.
Gaucher's disease : cases in five related Negrosibships.
Am. J. Human Genet. 1950, 2, 1 : 49-60.

HERRLIN K.M. et HILLBORG P.O.
Neurological signs in a juvenile form of Gaucher's disease.
Acta paediatr. 1962, 51, 2 : 137-154.

HILLBORG P.O. et SVENNERHOLM L.
Blood level of cerebrosides in Gaucher's disease.
Acta paediatr. 1960, 49, 6 (part. I) : 707-710.

HSIA D.Y.Y., NAYLOR J. et BIGLER J.A.
Gaucher's disease. Report of two cases in father and son and review of the literature.
New Engl. J. Med. 1959, 261, 4 : 164-169.

IMPARATO A.M.
Gaucher's disease with ascites. Response to portocaval shunt.
Ann. Surg. 1960, 151, 3 : 431-436.

KLENK E.
Beiträge zur chemie der lipoidosen.
Z. Physiol. Chem. 1941, 267 : 128-144.

KLENK E. et RENNKAMP F.
Der Zucker im Cerebrosid der Milz bei der Gaucher-Krankheit.
Z. physiol. Chem. 1942, 272 : 280-282.

LIEB H.
Cerebrosidspeicherung bei splenomegalie, typus Gaucher.
Z. physiol. Chem. 1924, 140 : 305-313.

LIEB H.
Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher.
Z. physiol. Chem. 1927, 170 : 60-67.

LIEB H. et MLADENOVIC M.
Cerebrosidspeicherung bei Morbus Gaucher.
Z. physiol. Chem. 1929, 181 : 208-220.

MALONEY A. F.J. et CUMINGS J.N.
A case of juvenile Gaucher's disease with intraneuronal lipid storage.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1960, 23, 3 : 207-213.

MARCHAND F.
Über sog. idiopathische splenomegalie (typus Gaucher).
Münch. med. Wochnschr. 1907, 1, 22 : 1102-1103.

MARSH (de) Q.B. et KAUTZ J.
The submicroscopic morphology of Gaucher cells.
Blood. 1957, 12, 4 : 324-335.

MERAB A., TALEB N., NASSR W. et HAKIME H.
Maladie de Gaucher avec manifestations neurologiques. A propos d'un cas chez un enfant de huit ans.
Sem. Hôp. Paris. 1963, 39, 9/2 : 366-370.

NORMAN R.M., URICH H. et LLYOD O.C.
The neuropathology of infantile Gaucher's disease.
J. Path. Bact. 1956, 72, 1 : 121-131.

OBERLING Ch. et WORINGER P.
La maladie de Gaucher chez le nourrisson.
Rev. Franç. Péd. 1927, 3, 4 : 475-532.

OTTENSTEIN B., SCHMIDT G. et THANNHAUSER S.J.
Studies concerning the pathogenesis of Gaucher's disease.
Blood. 1948, 3 : 1250-1258.

PICK L.
Die Skelettform (Ossuäre Form) des Morbus Gaucher. Veröffentlichungen aus der kriegs- und konstitutionspathologie.
Jena. Verlag von Gustav Fischer. 1927.

PICK L.
A classification of the diseases of lipoid metabolism and Gaucher's disease.
Am. J. Med. Sc. 1933, 185, 4 : 453-469.

PICOU R. RAMOND F.
Splénomégalie primitive. Epithélioma primitif de la rate.
Arch. Méd. expér. Anat. path. 1896, 8 : 168-185.

POLONOVSKI J.
Sur un glucosidolipide de la rate.
Mém. Dipl. Etudes Supérieures. Paris 1942.

POLONOVSKI J.
Les glycolipides.
Bull. Soc. Chim. Biol. 1964, 46, 7-8 : 833-857.

ROZENSZAJN L. et EFRATI P.
Cytochemical and phase-contrast observations on Gaucher cells.
Acta haemat. 1961, 25, 1 : 43-48.

SALOMON J.C. et CAROLI J.
A propos d'un cas de maladie de Gaucher : Etude au microscope électronique d'un fragment de tissu hépatique.
Rev. Int. Hép. 1962, 12, 2 : 281-296.

SCHLAGENHAUFER F.
Über meist familiär vorkommende histologisch charakteristische splenomegalien (typus Gaucher).
Virchows archiv. 1907, 187, 125-163.

STRANSKY E. et DAUIS-LAWAS D.F.
Heredity in the infantile type of Gaucher's disease. Report of a case.
Am. J. Dis. Child. 1949, 78 : 694-702.

STRANSKY E. et CONCHU T.L.
Heredity in the infantile type of Gaucher's disease.
Ann. Paediatr. 1951, 177 : 319-324.

THANNHAUSER S.J.
Lipidoses. Diseases of the cellular lipid metabolism.
New-York. Oxford University press. 1950 : 214 (456)-214 (530).

TRAMS E. C. et BRADY R.O.
Cerebroside synthesis in Gaucher's disease.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 10 : 1546-1550.

TUCHMAN L.R., SUNA H. et CARR J.J.
Elevation of serum acid phosphatase in Gaucher's disease.
J. Mt. Sinai Hosp. 1956, 23 : 227-229.

TUCHMAN L.R., GOLDSTEIN G. et CLYMAN M.
Studies on the nature of the increased serum acid phosphatase in Gaucher's disease.
Am. J. Med. 1959, 27, 6 : 959-962.

VAN BOGAERT L.
Maladie de Gaucher.
Rev. Méd. Liège. 1962, 17 , 12 : 356-377.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-